

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U. E. R. DE MEDECINE — LYON SUD OUEST

Année 1976 - N. **277**

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE ET CHOLOSTASE GRAVIDIQUE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 1 juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Sylvia **LE GARREC** — COHEN

née le 25 octobre 1947

à Casablanca - (Maroc)



U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST -

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président: Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président: Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président: Mr R. PONCET, Maître-Assistant

Troisième Vice-Président: Mr M.H. BONNET, étudiant

Secrétaire Général de l'Université: Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) -

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE: Mr le Professeur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL: Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD: Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST: Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques: Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation: Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine: Mr Le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive: Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques: Mr Le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques: Mr Le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique: Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie: Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature: Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques: Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire: Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique: Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon: Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1: Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2: Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

PROFESSEURS TITULAIRES -

Mrs BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Médecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'appareil digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie Appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie-Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES -

Mrs ARCHIMBAUD Jean-Pierre

BERARD Philippe

BERTRAND Jean-Louis

Mme BONNET Mireille

Mrs BOUVIER Maurice

CABANAC Michel

CROISILLE Marc

DE VILLARD Régis

DUBOIS Paul

HAGUENAUER Jean-Paul

JEANNEROD Marc

JOUVENCEAUX André

LAIR Jacques

LEVRAT Roger

LOMBARD-PLATET Roger

MICHEL Albert

MOLLARD Pierre

PALIARD Pierre

REBOUILLAT Jacques

REVILLARD Jean-Pierre

ROCHET Michel

ROMAGNY Gabriel

TERMET Hubert

TETE Roger

THOULON Jean-Marie

TOUBOUL Paul

TRILLET Marc

Urologie

Chirurgie Générale

Maladies Infectieuses

Ophtalmologie

Rhumatologie

Physiologie

Radiologie

Neuro-Psychiatrie

Histologie

O.R.L.

Médecine Expérimentale

Hémobiologie

Stomatologie

Médecine Interne

Séméiologie Chirurgicale

Anesthésiologie

Chirurgie Infantile

Séméiologie Médicale

Chirurgie Générale

Néphrologie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Chirurgie Thoracique et Cardio-
vasculaire

Médecine Interne

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Neurologie

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Qu'elle trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance et le témoigna-
ge de l'immense affection que je lui
porte

A ALAIN et NOTRE FILLE DOROTHEE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MARYANNICK et ROBERT

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. VACHON

Qui a bien voulu nous confier ce travail,
nous conseiller et nous diriger.

Nous lui sommes très reconnaiss-
sante pour tout ce qu'il nous a enseigné au cours d'un
semestre d'externat que nous n'oublierons pas.

Nous le remercions du très grand
honneur qu'il nous a fait en présidant cette thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur PLAUCHU

Nous le prions de trouver ici l'expression de
notre vive reconnaissance et de croire à l'assurance de
notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé TETE

Nous sommes très honorée qu'il ait accepté de
juger notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre gratitude et de notre admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé L. DESCOS

Nous lui sommes très reconnaissante d'avoir bien
voulu examiner notre travail et de participer à notre jury.

A Monsieur le Docteur TISSOT-FAVRE

A Monsieur le Docteur P. JEAN-LOUIS

Nous leur sommes très reconnaissante de la précieuse collaboration qu'ils nous ont apporté dans l'établissement de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'assurance de nos plus sincères remerciements.

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

ET CHOLOSTASE GRAVIDIQUE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATION PERSONNELLE

III - COMMENTAIRES

A - S'agit-il d'une cholastase hormonale ?

1° - Notions générales sur les cholastases gravidiques

- Aspect chimique

- Aspect biologique

2° - Notions générales sur les cholastases d'origine médicamenteuse par contraceptifs

- Rappel clinique

- Rappel biologique

3° - Parenté entre l'ictère gravidique et l'ictère par contraceptifs

4° - Rapports avec l'observation présentée

B - S'agit-il d'une C.B.P.?

1° - Rappel des caractères anatomo-chimiques et biologiques de la C.B.P.

- Notions générales
- Tableau chimique
- Tableau biologique
- Données anatomiques

2° - Eléments de l'observation permettant le diagnostic de C.B.P.

- Données chimiques
- Données biologiques
- Données anatomiques et histologiques

IV - DISCUSSION

A - La C.B.P. est-elle une maladie autonome de cause inconnue?

B - La C.B.P. est-elle un syndrome relevant de causes diverses?

1° - Hépatite virale ou supposée telle évoluant vers une C.B.P.

2° - C.B.P. d'origine toxique

3° - C.B.P. secondaire à une cholostase gravidique

V - CONCLUSIONS

VI - BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

La C.B.P. est un syndrome anatomo-chimique que caractérisent des altérations des voies biliaires intra-hépatiques responsables d'une cholastase intra-hépatique chronique, les voies biliaires extra-hépatiques restant libres.

Cliniquement, l'ictère est prolongé, avec hépatomégalie, souvent une grosse rate, accompagné d'un prurit habituel, témoin de la rétention biliaire

La formule biologique est celle d'une cholastase parfois pure, mais souvent modifiée par des signes d'atteinte cellulaire accompagnée d'une élévation des lipides.

La cholostase gravidique récidivante est une affection bénigne survenant, en général, dans le dernier trimestre de la grossesse et disparaissant après la délivrance.

Cliniquement, elle se présente sous forme d'un ictère avec, parfois, hépatomégalie, urines foncées et selles décolorées.

Le prurit est violent, tenace et généralisé. L'état général est très rarement altéré. Par contre, il n'existe jamais de cortège infectieux.

Les épreuves biologiques concordent avec les constatations classiques de cholastase.

Les signes cliniques et biologiques disparaissent dans les jours qui suivent l'accouchement.

L'étiopathogénie a donné naissance à de nombreuses hypothèses.

L'origine hormonale est la plus vraisemblable.

En effet, des symptômes identiques sont décrits dans la littérature dans le cadre des ictères par contraceptifs et on peut assister, comme dans l'observation que nous rapportons, à la succession d'ictères gravidiques et d'ictères par oestro-progestatifs.

Les deux types de cholastase sont curables dans la très grande majorité des cas.

L'apparition secondaire d'une cirrhose biliaire a, cependant, été signalée et une évolution comparable à celle qui fait l'objet de ce travail a été décrite par certains auteurs dès le début de notre siècle.

En 1914, F.E. TYLECOTE (58) décrit le cas d'une femme ayant eu 8 grossesses de 18 à 32 ans, avec chacune "ictère + prurit". L'ictère devint chronique et aurait évolué vers une C.B.P. xanthomateuse.

Une évolution chronique analogue a été, également, observée par T. WEWALKA (62) - en 1962 -, E. IKONEN (31) - en 1964 -, et WILDHIRTH (63) - en 1964 -. Puis, en 1972, G. ALBOT et coll. (2) publient le cas d'un ictère récidivant de la grossesse qui évolua vers une maladie de HANOT et MAC-MAHON.

Il existe ainsi un nombre limité d'observations qui posent le problème suivant:

- La grossesse et les contraceptifs oraux peuvent-ils induire une cholastase chronique réalisant le tableau d'une cirrhose biliaire primitive?

- S'agit-il d'une C.B.P. qui n'a été que révélée par la grossesse ou les oestro-progestatifs?

OBSERVATION PERSONNELLE

Madame Danièle Le.....

Observation N° 6516 A

Cette jeune femme de 31 ans est hospitalisée dans le service en Juillet 1971 pour un ictère prurigineux apparu depuis 3 ans.

On ne note aucun antécédent hépato-biliaire parmi les membres de sa famille et elle est fille unique.

En préambule à notre exposé, un bref résumé montrera l'aspect évolutif global de la maladie.

R E S U M E -

1° - La malade a présenté 3 épisodes de cholastase gravidique sous forme d'un prurit gravidique et d'un ictère par contraceptif.

2° - Apparition d'un ictère spontané quatre ans plus tard et évolution sous la forme d'une cholastase chronique entrecoupée de courtes phases de rémission, mais s'aggravant progressivement avec

l'accentuation des signes biologiques et apparition de xanthomes.

3° - L'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques a été démontrée par une radiographie des voies biliaires et au cours d'une laparotomie pratiquée au mois d'Avril 1972.

4° - Les examens biologiques ont montré, outre des signes de cholostase chronique, avec constitution progressive d'un syndrome hyperlipémique, l'apparition d'anticorps anti-mitochondries à des taux d'abord faibles puis, deux ans après le début clinique, très élevés, signant le diagnostic de cirrhose biliaire par cholastase intra-hépatique.

5° - Tous les traitements ont échoué: corticoïdes associés à un immuno-suppresseur (chloraminophène), tubages duodénaux, drainage biliaire chirurgical externe associé à une neurectomie péri-artère hépatique.

Pour la clarté de l'exposé, nous décomposons l'évolution de la maladie en quatre périodes.

1° - Première période: 1964 à 1968 -

Antérieurement à cette date, la malade n'a présenté aucun antécédent pathologique en dehors d'une appendicectomie à l'âge de 20 ans.

En 1964 (24 ans), première grossesse avec prurit généralisé débutant au 3° trimestre de la gestation et s'amendant à la délivrance à terme d'un enfant vivant.

En 1966 (26 ans), seconde grossesse avec, à nouveau, prurit généralisé et très intense qui disparaîtra au terme de la gestation.

La malade essaie plusieurs contraceptifs avec intolérance jusqu'à la prise de l'OVARIOSTAT (oestroprogestatif composé de lynestrénol, 2,5 mg, + mestranol, 0,075 mg, par comprimé), qui sera très bien supporté durant deux ans de 1966 à Juillet 1968, date à laquelle l'apparition d'un ictère prurigineux motive l'arrêt de cette médication.

En Novembre 1967, il y eut un épisode fébrile d'allure grip-pale avec asthénie, arthralgies, prurit très intense sans ictère clinique mais avec urines foncées. Tous ces symptômes ont régressé en 15 jours, sauf une asthénie persistante.

En Juillet 1968, apparition d'un subictère cutanéomuqueux franc accompagné d'un prurit intense, de céphalées, d'asthénie. Il n'existe ni troubles digestifs, ni température, ni arthralgies.

Quelques ecchymoses sont apparues au niveau des membres inférieurs fin Août et ont régressé spontanément au bout d'un mois.

A l'examen clinique, il n'y a pas d'hépatomégalie et la rate n'est pas perçue.

L'ictère fonce rapidement; en Août 1968, les examens biologiques montrent:

- Bilirubine totale.....	129 mg/l
directe.....	46 -
indirecte.....	83 -
- Phosphatases alcalines.....	14 U.K.A.
- Cholestérol.....	3,95 g/l
- Transaminases SGOT.....	85 u.w. (N = 35 à 40)
SGPT.....	151 u.w. (N = 1 à 45)
- Prothrombine.....	100%
- Flocculations négatives	
- Mac Lagan.....	40 Mac Lagan
- Vitesse de sédimentation.....	84 mm.s.

Un traitement au CORTANCYL est commencé à doses dégressives à partir de 30 mg par jour.

Ce traitement entraîne une amélioration clinique totale mais brève. La régression de l'ictère permettra, en Décembre 1968, le contrôle radiologique de l'intégrité des voies biliaires.

Examens paracliniques -

- La cholécystographie montre une vésicule bien opacifiée non lithiasique, des voies biliaires légèrement atones mais normales.

- La cholangiographie ne peut être réalisée car la malade ne supporte pas cet examen.

- La laparoscopie (Janvier 69) pratiquée à la Clinique Ste Elizabeth par le Docteur R. DU MONTELLIER: "foie d'aspect normal, vésicule normale", on conclut: "hépatite en voie de résolution".

Cette première période permet donc d'exclure un obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques. Cliniquement, la malade est améliorée mais la biologie reste perturbée avec des phosphatases alcalines à 30 unités KING ARMSTRONG (N = 17), une V.S. élevée à 84 mm.s. Le taux de cholestérol est normal à 1,80 g/l.

2° - Seconde période: 1969 à 1971 -

Après une rémission clinique brève, la malade rechute avec: subictère cutanéomuqueux, prurit violent, apparition de pigmentation brunâtre en plages sur tout le corps, d'une asthénie très intense et d'une aménorrhée.

Les signes cliniques vont s'accentuer progressivement jusqu' en Novembre 1969. L'ictère devient franc, le prurit intolérable avec une température à 38°9.

A ce cortège s'ajoutent des douleurs de l'hypochondre droit, des épigastalgies et quelques douleurs abdominales.

A l'examen, on palpe une hépatomégalie à deux travers de doigt. La rate est, également, perçue.

Examens biologiques (Novembre 1969) -

- Bilirubine totale.....	75 mg/l
directe.....	53 mg/l
indirecte.....	22 mg/l
- Phosphatases alcalines.....	10,8 U.B.
- Cholestérol.....	4,10 g/l
- Transaminases SGOT	120
SGPT	69
- Floculations HANGER.....	++++
MAC LAGAN.....	++
- Vitesse de sédimentation.....	55 mm.s.

On institue, à nouveau, un traitement au CORTANCYL pendant 6 mois à doses dégressives à partir de 40 mg/jour. On y associe deux séries de tubages duodénaux ainsi que la prise de cholestyramine (3 à 4 cuillerées par jour) qui s'avèrent inefficaces contre le prurit qui reprend dès l'arrêt du traitement.

L'amélioration clinique est sensible mais incomplète et la biologie surtout demeure perturbée.

Les rémissions cliniques restent toujours incomplètes, même sous traitement corticoïde, avec un phénomène de rebond dès l'arrêt de ce dernier.

3° - Troisième période: Mars 1971-Mars 1972 -

En Mars 1971, l'ictère va foncer et le prurit redoubler d'intensité.

Une seconde laparoscopie est alors pratiquée et révèle un foie de cholastase hypertrophié, un peu ferme et de coloration sombre.

La vésicule est normale et il n'y a pas de circulation collatérale.

La cholastase chronique est confirmée par les examens biologiques (Mai 1971):

- Bilirubine totale.....	103 mg/l
directe.....	81,6
indirecte.....	21,4
- Phosphatases alcalines.....	186 mU (N = 20 à 48)
- Cholestérol.....	3,08 g/l
- Lipides totaux.....	8,10 g/l
- Transaminases SGOT.....	60
SGPT.....	78
- Prothrombine.....	100%
- Floculations HANGER.....	++
MAC LAGAN.....	63° VERNES
- Vitesse de sédimentation.....	104 mm.s.

Ce tableau clinico-biologique de cholastase chronique conduit le médecin traitant (Dr TISSOT-FAVRE) à demander un bilan immunologique en Juin 1971.

- Recherche Antigène Au.....	négative
- - Anticorps antimitochondries.....	positive $\geq$ 1/10
- - Anticorps anti-muscle lisse.....	positive $\geq$ 1/10
- - Anticorps anti-nucléaire.....	négative

En Juillet 1971, la malade a été hospitalisée dans le service où l'on constate une poussée évolutive de son ictère chronique avec biologie de cholastase mixte rétentionnelle et inflammatoire.

- Bilirubine totale.....	116 mg/l
directe.....	88 -
indirecte.....	28 -
- Phosphatases alcalines.....	13,7 u.B (N = < 5)
- Cholestérol total.....	2,90 g/l
estérifié.....	2,04 g/l
E/T.....	0,70
- Transaminases SGOT.....	128 u (N = < 45)
SGPT.....	> 120 u (N = < 45)
- Prothrombine.....	100%.
- Flocculations HANGER.....	++
MAC LAGAN.....	5,25 u.ML.
Rouge colloïdal.....	+
- Protéines totales.....	74,5 g/l
albumine.....	49,5%
- Numération - formule.....	normale
- Taux de plaquettes.....	normal

Bilan immunologique -

- Immunoélectrophorèse -

Les immunoglobulines sont qualitativement normales, quantitativement IgG et IgA sont un peu augmentées, IgM sont assez nettement augmentées.

Les autres fractions:

- β_1 Ac est présente
- Haptoglobine est un peu augmentée
- α_1 trypsine - - - -

- Dosage des immunoglobulines (Méthode MANCINI):

IgA.....	170 mg/100 ml	(N = 160 à 400)
IgG.....	1400 -	(N = 600 à 2000)
IgM.....	260 -	(N = 50 à 110)
Transferrine.....	295 -	(N = 220 à 340)

- Recherche d'anticorps anti-michondries négative
- - - anti-muscle lisse..... positive $\geq 1/10$
- - d'antigène Australia et de l'anticorps correspondant..... négative
- - d'anticorps anti-nucléaire..... négative

Données anatomiques -

Ponction-biopsie du foie du 22/7/71 (Institut Pasteur Laboratoire d'Anatomo-Pathologie) - N° 71/303 - réalisée par Mr CHANTEPERDRIX:

"Le prélèvement a rapporté des petits fragments d'un parenchyme hépatique qui présente d'importantes lésions de cholestase avec de multiples thrombi biliaires localisés au niveau des capillicules.

Il existe une discrète fibrose portale qui s'étend, également, en fins prolongements au sein du parenchyme avoisinant.

Les hépatocytes ne présentent pas d'altérations: certains sont, également, surchargés de pigments biliaires.

Aspect histologique de foie de rétention biliaire avec discrète fibrose débutante témoignant d'un certain degré de chronicité. Aucun signe de cirrhose n'a été identifié."

En somme, ce tableau d'hépatopathie chronique, avec aspect biologique de cholostase de type mixte rétionnelle et inflammatoire et, sur le plan immunologique, négativation des Ac anti-mitochondrird, évoque plutôt une hépatite ictérigène prolongée cholostatique peu cirrhogène, et la malade part avec un traitement corticoimmunosuppresseur:

- CHLORAMINOPHENE: 2 comprimés/jour
- TRIAMCINOLONE: 2 - -
- CHOLESTYRAMINE: à la demande

Une régression partielle des symptômes, au cours de l'été, est suivie d'une rechute clinico-biologique dès Septembre 1971, avec:

- Bilirubine totale..... 180 mg/100 ml
- Phosphatases alcalines..... 184 mU

Un mois plus tard, ces taux ont augmenté et l'on a alors:

- Bilirubine totale..... 210 mg/100 ml
 - directe..... 181
 - indirecte..... 29
- Phosphatases alcalines..... 415 mU
- Transaminases SGOT..... 220 U
 - SGPT..... 380 U
- Flocculations HANGER..... ++
 - MAC LAGAN..... 4 U.ML.
 - Rouge colloïdal..... +
- Electrophorèse des protéines..... normale

Bilan immunologique -

- Immunoélectrophorèse
 - Qualitativement..... normale
 - Quantitativement..... IgG, IgM augmentées
- Dosage des immunoglobulines (Méthode MANCINI):
 - IgA..... 110 mg/100 ml
 - IgG..... 2000 -
 - IgM..... 280
 - Transferrine..... 280
- Recherche des Ac antimichondries.. positive $\geq 1/10$
- - Ac antimuscle lisse. positive $\geq 1/10$
- - Ag . et Ac
correspondant..... négative
- - Ac antinucléaire.... négative

On poursuit le traitement cortico-immunosuppresseur jusqu'en Mars 1972, date à laquelle on constate l'échec de cette thérapeutique.

4° - Quatrième période: Mars 1972 à Octobre 1973 -

Devant cet échec, on propose une cholécystostomie de drainage. Lors de cette intervention on pratique une neuréctomie péri-artère hépatique ainsi qu'une biopsie chirurgicale.

On observe, au cours de la laparotomie, un foie brun-vert de stase mais sans augmentation considérable de volume. La vésicule, flasque, ne contient pas de calculs. La voie biliaire principale a un aspect normal, non inflammatoire et un calibre fin de 3 mm sur la cholangiographie per-opératoire, sans aucun défaut et avec un bon passage duodénal.

Bilan immunologique -

- Recherche d'Ac antimitochondries..... positive $\geq$ 1/10
- Ac antimuscle lisse..... négative
- Ag Au et Ac correspondant..... négative
- Ac antinucléaire..... négative

La malade est revue un an plus tard, l'état clinique est inchangé en dehors de l'apparition de douleurs osseuses au niveau de la colonne vertébrale et des membres.

Un nouveau bilan biologique est réalisé au mois de Mai 1973:

- Bilirubine totale..... 146 mg/l
 - directe..... 110 -
 - indirecte..... 136
- Phosphatases alcalines..... 800 m.u.
- Cholestérol..... 10,5 g/l
- Transaminases SGOT..... 145 u.
 - SGPT..... 80 u.
- Prothrombine..... 100%
- Protéines totales..... 82 g/l
- Electrophorèse des protéines:
 - Albumine..... 47,5%
 - α_1 3%
 - α_2 8%
 - β 15%
 - γ 26,5%

Bilan immunologique -

- Immunoélectrophorèse -

Qualitativement..... normale

Quantitativement:

- IgA..... augmentée
- IgG..... fortement augmentée
- IgM..... fortement augmentée

Autres fractions:

- β_1 Ac..... augmentée
- Transferrine. augmentée
- Haptoglobine. un peu diminuée
- α_1 antitrypsine..augmentée
- Recherche Ac antimitochondries..... positive au 3200^{eme}
Ac antimuscle lisse..... positive au 200^{eme}
Ag Au et Ac
correspondant..... négative
Ac antinucléaire..... négative

On ne prescrit alors qu'un traitement symptomatique du prurit, la dose quotidienne de cholestyramine s'élevant jusqu'à 16 g/jour.

La malade, refusant par la suite tout nouvel examen, ne sera plus revue dans le service à partir d'Octobre 1973.

C O M M E N T A I R E S

A - S'agit-il d'une cholostase hormonale?

Notre malade a présenté, lors de ses deux grossesses, un prurit gravidique, puis un ictère à la suite de la prise d'un contraceptif.

1° - Notions générales sur les cholostases gravidiques -

Aspect clinique -

La cholostase gravidique se présente sous deux aspects cliniques: celui d'un ictère avec prurit souvent prémonitoire et celui d'un prurit anictérique.

Le prurit est généralisé, très intense, pouvant, parfois, entraîner des insomnies.

Dans les deux formes cliniques, les symptômes apparaissent, en général, dès la fin de la première moitié de la grossesse et l'on assiste à leur disparition dans un intervalle de quelques semaines après l'accouchement.

La sédation du prurit précède la rétrocession de l'ictère et apparait dès les premiers jours du post-partum.

Aspect biologique -

La nature cholostatique de l'ictère est confirmée par le bilan biologique. La cholostase est, habituellement, d'intensité modérée et son apparition, chez la femme enceinte, doit être interprétée en fonction des modifications liées à la gravidité.

Les signes de rétention biliaire se traduisent par une élévation de la bilirubinémie modérée portant, essentiellement, sur la bilirubine conjuguée: en moyenne 20 à 50 mg/l.

L'hypercholestérolémie constitue la première anomalie à se manifester, dépassant souvent 3 g/l.

Les phosphatases alcalines sont modérément élevées mais de façon significative. Mais cet examen n'est pas spécifique car, dans le dernier trimestre de la grossesse, les phosphatases alcalines n'ont pas une origine hépatique mais placentaire.

Les acides biliaires étudiés par SJOVALL et coll. sont toujours considérablement élevés (GAGNAIRE) (24).

L'épreuve de la B.S.P. montre une rétention nette. Dans un cas rapporté par LEVRAT, PASQUIER, DESCOS et PHELIP (40), la rétention de la B.S.P. est importante: 88% après 15 minutes, 72% après 45 minutes.

Les signes de cytolise hépatique sont absents ou modérés avec transaminases inférieures ou égales à 200 μ .I/ml.

Par contre, le taux de prothrombine, ainsi que l'électrophorèse sont, le plus souvent, normaux.

En somme, le bilan biologique est celui d'une cholostase sans souffrance hépatocytaire et il peut se résumer ainsi:

Signes manifestes de rétention biliaire avec bilirubinémie et phosphatasémie constamment élevée, absence de perturbation des tests de floculations hépatiques, les autres examens biologiques étant sensiblement normaux.

2° - Notions générales sur les cholostases d'origine médicamenteuse par contraceptifs -

Les premières observations d'ictère cholostatique, dû à la prise de contraceptifs par voie orale, concernaient, le plus souvent, des femmes atteintes de prurit ou d'ictère gravidique chez lesquelles on voulait éviter les conséquences d'une nouvelle grossesse.

La similitude existant entre les ictères gravidiques spontanés et les ictères secondaires à une contraception orale a fait évoquer le rôle des hormones stéroïdes dans leur genèse.

Rappel clinique -

Le tableau d'ictère secondaire aux contraceptifs est assez univoque: il s'agit d'un ictère de type cholostatique dont les premiers signes apparaissent 2 à 6 semaines après le début du traitement.

Le prurit est le symptôme dominant, précédant l'ictère, d'intensité moyenne, et, comme dans la cholostase gravidique, il peut être le seul symptôme. Mais le plus souvent, il est suivi ou accompagné d'ictère cutanéomuqueux.

On note, en général, l'absence de manifestations cutanées, ainsi que de température et d'arthralgies.

Rappel biologique -

Les examens permettent de distinguer, suivant que les signes de cholostase sont isolés ou s'accompagnent de signes de cytolyse, une forme cholostatique pure avec transaminases normales et élévation des phosphatases alcalines, et une forme cytocholostatique où les transaminases s'élèvent, mais toujours modérément.

3° - Parenté entre l'ictère gravidique et l'ictère par contraceptifs -

La succession d'ictère gravidique et d'ictère dû à la prise d'un contraceptif est à souligner.

Il existe de nombreuses observations à ce sujet:

Les premières sont celles de:

ADLERCREUTZ (1) et d'IKONEN (31) en 1964, puis celles de BOAKE (4), ELLIOT (18), CAROLI (12), LARSSON-COHN (37,38,39), HOLZBACH (30), CARLSTROM (9), CARD (8), KREEK (35), THULIN et NERMARCK (57), KATZ (33), PRICE (47), FROELICH et STANDAERT (23), VACHON et Coll. (59).

Cette succession présente un grand intérêt pathogénique en raison des arguments qu'elle apporte en faveur de la conception hormonale des ictères cholostatiques de la grossesse et des précisions qu'elle fournit pour en éclairer l'origine.

Il faut signaler que l'une comme l'autre guérissent complètement: la première après l'accouchement, la seconde après l'arrêt des médicaments.

CAROLI, PUYO et Melle RAMPON (10), en 1954, admettent que certains ictères sont le fait de l'exagération des troubles existant au cours d'une grossesse normale.

Ces troubles portent sur la fonction d'excrétion biliaire, avec augmentation du cholestérol et des sels biliaires dans le sang, ainsi qu'une cholurie.

Néanmoins, ils n'éliminent pas le rôle probable d'une hépatite à virus, conception qui est, actuellement, rejetée au profit d'une origine hormonale.

L'origine hormonale de certaines cholestases intra-hépatiques est, cependant, connue.

On en connaissait deux variétés: l'ictère secondaire à l'emploi de méthyl-testostérone ou des anabolisants protéiques dérivés des androgènes (norétandrolone)

Ainsi, l'ictère par contraceptifs peut en être rapproché.

La notion de "terrain hépatique prédisposé" ou de susceptibilité particulière à certains corps entre certainement en jeu puisque ces ictères demeurent rares et qu'ils peuvent exister dans une même famille (HOLZBACH et SANDERS (30), LARSSON-COHN et STENRAM, HECHT et coll. (29)) évoquant une anomalie génétique de l'excrétion biliaire.

4° - Rapports avec l'observation présentée -

Dans notre cas, Madame Le..... a présenté, lors de deux grossesses (1964 et 1966), des signes de cholostase gravidique avec un tableau clinique typique: le prurit est apparu au dernier trimestre de la grossesse et s'est amendé à la délivrance d'enfants nés vivants et à terme.

Nous ne possédons pas d'examens biologiques relatifs à cette période.

Par la suite, la prise de plusieurs contraceptifs (dont le nom ne nous est pas précisé) se complique de petits signes d'intolérance au début du traitement jusqu'à l'essai de l'OVARIOSTAT, oestroprogestatif composé de lynestrénol (2,5 mg) + mestranol (0,075 mg par comprimé) qui lui conviendra.

Cette médication est prise régulièrement durant 2 ans (Novembre 1966 à Juillet 1968) avec excellente tolérance en dehors de l'épisode d'allure grippale de Novembre 1967 associé à un prurit, régressif spontanément en quinze jours.

L'ictère, apparu en Juillet 1968, motive l'arrêt du traitement.

Ainsi, notre malade présenta d'abord une cholostase gravidique récidivante, puis un ictère par oestroprogestatifs.

Cette succession chronologique semble corroborer avec les observations de divers auteurs cités plus haut.

Toutefois, étant donné l'évolution de la maladie et la confirmation ultérieure du diagnostic de C.B.P., certains faits marquants sont à souligner:

a) La tolérance parfaite de l'OVARIOSTAT durant 2 ans ne correspond pas aux données classiques sur le délai de 4 à 6 semaines pour l'apparition de l'ictère après le début du traitement.

b) L'arrêt de cette médication n'a pas empêché l'ictère de réapparaître quelques mois plus tard et d'évoluer sur un mode chronique.

On peut affirmer qu'il ne s'agit pas d'ictère par contraceptifs mais d'une C.B.P. dont les caractères cliniques biologiques et immunologiques se précisent au cours de l'évolution et dont les premières manifestations ont été révélées par les grossesses et par le contraceptif.

B - S'agit-il d'une C.B.P.? -

1° - Rappel des caractères anatomo-chimiques et biologiques de la C.B.P. -

Notions générales -

La C.B.P. prend son autonomie avec les travaux de HANOT (28) en 1875 dans "Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique".

Cette affection est caractérisée par un ictère chronique, un gros foie, une grosse rate, mais la cirrhose n'est qu'un stade évolutif tardif de la maladie, d'où l'imprécision du terme de cirrhose biliaire primitive qui reste, cependant, consacré par l'usage.

Le cadre des cirrhoses biliaires comprend un ensemble de faits dans lesquels un ictère chronique est dû à des lésions destructives des canalicules biliaires intra-hépatiques tandis que les voies biliaires extra-hépatiques sont libres, justifiant le terme de cholangite chronique destructive non suppurative ou de cholangiolite avec péri-cholangiolite.

Tableau clinique -

La C.B.P. atteint électivement la femme à l'âge moyen de la vie.

Le début en est insidieux, le premier symptôme étant, souvent, le prurit généralisé, intermittent ou permanent, parfois apparu à l'occasion d'une grossesse. Il peut précéder l'ictère de plusieurs années.

Dans quelques cas, une pigmentation cutanée brunâtre, en plages, peut déjà exister au début.

Le foie est souvent ferme et augmenté de volume. Des signes biologiques de cholostase existent dès ce stade. Une ponction-biopsie hépatique et une recherche d'anticorps doivent être pratiquées: S. SHERLOCK, FOX et SCHEUER (54) ont publié plusieurs observations dans lesquelles, malgré l'absence d'ictère, l'histologie montrait des lésions des canalicules biliaires intra-hépatiques.

Mais le sujet est, généralement, vu quand le tableau clinique est complet, avec prurit très intense entraînant des insomnies, ictère chronique franc, urines foncées, hépatomégalie souvent importante, ferme, lisse et indolore et splénomégalie modérée.

Il n'existe ni ascite, ni oedème, ni circulation collatérale. On note, également, l'absence de température; l'asthénie est modérée et l'état général reste longtemps bien conservé.

Tableau biologique -

L'aspect biologique est celui d'une cholostase presque pure.

Le cholestérol atteint des taux de 4 à 6 g/l et au-delà, augmentation parallèle au taux des lipides totaux (120 g/l dans un cas de CAROLI).

Il existe dans le sang une lipoprotéine anormale (X) à l'origine de la réaction de floculation de JIRGL, qui ne permet, cependant, pas de trancher entre cholostase d'origine extra ou intra-hépatique.

La bilirubinémie est presque toujours supérieure à la normale, l'élévation concernant surtout la bilirubine conjuguée.

Les acides biliaires sont toujours élevés sans corrélation constante avec l'intensité du prurit.

L'élévation des phosphatases alcalines et de la 5' nucléotidase atteint les taux les plus élevés (cas de SHERLOCK à 100 UKA, cas de COLBOIS (15) à 900 U.I.).

Les signes d'insuffisance cellulaire sont plus tardifs: le taux de prothrombine demeure longtemps normal ou subnormal. Le syndrome de cytolyse est le plus souvent absent, du moins au début de la maladie.

Quant au syndrome inflammatoire, il reste d'ordinaire discret: tests de floculation normaux ou modérément positifs, élévation modérée des γ -globulines.

Données anatomiques -

Les voies biliaires extra-hépatiques sont libres de tout obstacle à l'écoulement de la bile, mais il existe des lésions destructrices des fines voies biliaires intra-hépatiques.

L'architecture du foie est bien conservée, la lésion siégeant sur des canaux biliaires de petit calibre: c'est une cholangiolite avec péricholangiolite.

L'étude de cette modification de calibre se fait par la méthode de BUYSENS: reconstruction graphique des canaux biliaires intra-hépatiques à partir de multiples coupes sériées effectuées sur une biopsie chirurgicale.

Cette méthode a permis une connaissance précise des lésions variables d'un canal à l'autre, ou sur la hauteur d'un même canal. On peut ainsi observer, juxtaposés sur une même coupe, des canaux sains et des canaux altérés à différents stades, ces lésions pouvant passer inaperçues sur une simple coupe de ponction-biopsie (CACHIN (6)).

POPPER (45-46) schématise l'évolution des lésions en 3 stades, avec, d'abord, nécrose de l'épithélium accompagnée d'une réaction inflammatoire lympho-plasmocytaire péri-canalaire, parfois d'aspect folliculaire, voire granulomateux avec cellules épithélioïdes.

Le parenchyme hépatique est alors indemne de toute lésion, sans dégénérescence ni nécrose.

On retrouve au niveau de l'hépatocyte les signes indirects de l'obstruction biliaire siégeant en aval: thrombi biliaires et néocanalicules qui réalisent le second stade avec prolifération de néoductules péri-portaux et fibrose septale.

Le troisième stade est celui de la cirrhose portale avec cholestase.

2° - Eléments de l'observation permettant le diagnostic de C.B.P. -

Données cliniques -

Typiquement, la C.B.P. comporte: ictère chronique, prurit, hépato-splénomégalie et, parfois, certains signes associés tels que arthralgies, température ou autres.

Nous allons étudier chaque signe en particulier.

- L'ictère constitue le symptôme dominant précédé par le prurit.

Il présente tous les caractères d'un ictère cholestatique.

Dans notre observation, il apparaît dans des circonstances particulières, à la suite d'une prise régulière, pendant 2 ans, d'une médication contraceptive: OVARIOSTAT. Ce fait fera errer le diagnostic avant que le tableau chimico-biologique de la C.B.P. ne soit complet.

Dès le début, l'ictère est cutanéomuqueux, diffus et intense. Il ne régressera totalement qu'au cours du premier épisode, autorisant alors le contrôle radiologique qui a permis d'affirmer l'intégrité des voies biliaires intra-hépatiques.

Par la suite, des poussées évolutives ictériques jalonnent le cours de la maladie.

Les rémissions sous thérapeutique devenant de plus en plus brèves, l'ictère va foncer inexorablement et ne plus répondre au traitement.

- Le prurit -

Déjà, lors de ses deux grossesses, la malade présentait un prurit au dernier trimestre de la gestation, celui-ci s'amendant à la délivrance.

Puis, il réapparut lors d'un épisode fébrile grippal, régressif spontanément en 15 jours.

Ce symptôme est donc bien antérieur à l'ictère. Par la suite, il évolue parallèlement à l'ictère.

Le prurit est tenace, violent et généralisé, régressant pendant de courtes périodes sous cholestyramine. Mais en fin d'évolution, des doses élevées (jusqu'à 16 g/jour) de cette médication deviennent inefficaces.

- L'hépatosplénomégalie -

On ne constatera l'hépatosplénomégalie qu'un an et demi après les symptômes "ictère + prurit".

L'hypertrophie hépatique est lisse, ferme, localisée, au début, au niveau du lobe droit qui est douloureux à la palpation. .

Le volume hépatique augmente progressivement jusqu'à déborder de trois travers de doigt.

La splénomégalie est modérée.

- Les signes associés -

Nous retrouvons de nombreux signes tout au long de l'évolution. L'asthénie est un symptôme constant chez notre malade, sans qu'il y ait, toutefois, une altération importante de l'état général qui restera assez bien conservé très longtemps.

Au début, la malade a présenté des arthralgies ainsi que des poussées fébriles à deux reprises jusqu'à 40°, symptôme dont l'apparition est possible au cours de C.B.P.

Lors d'une poussée évolutive, l'ictère est accompagné d'un tableau douloureux avec algies subcostales droites, épigastralgies ainsi que de quelques douleurs abdominales.

Le tableau de C.B.P. se complète à une phase tardive par l'apparition de xanthomes, d'abord au niveau des coudes, des cuisses, puis des fesses, s'étendant ensuite à tout le corps et au visage avec xanthélasmas bilatéraux.

En conclusion, le tableau clinique est celui d'une cholostase chronique irréversible et progressive avec un ictère foncé prurigineux, évoluant par poussées, avec rémissions au début de la maladie qui deviennent de plus en plus courtes et apparition tardive de xanthomes.

On remarque que la malade n'a jamais présenté de signes de décompensation oedémato-ascitique.

Données biologiques -

- Le syndrome biologique de cholostase -

a) La bilirubine est toujours très augmentée. Dès le début, on constate un taux de 103 mg/l. La bilirubine totale a atteint le taux maximal de 246 mg, dont 136 de bilirubine conjuguée, au cours de phases de rémission elle n'est jamais descendue au-dessous de 39 mg.

b) Les phosphatases alcalines -

Leur élévation est, également, le reflet de la cholostase. Au début, on trouve déjà 186 m.u. (normal: 20 à 48), le taux maximal observé atteignant 900 m.u. Ces valeurs varient avec le cours de la maladie, augmentant lors des rechutes, diminuant passagèrement sous traitement.

c) La rétention lipidique -

En général, les lipides sont élevés dans les syndromes cholostatiques. Les lipides totaux peuvent atteindre des taux très importants.

Dans notre cas, le taux maximal observé est de 29 g/l.

Le cholestérol a atteint la valeur de 14,6 g/l, puis a dépassé 20 g/l.

Il apparaît des lipoprotéines anormales, telle que la lipoprotéine X, mais leur mise en évidence n'a pas été recherchée dans notre cas.

La rétention lipidique suit le cours de la maladie et l'on constate une baisse du taux de cholestérol à 1,80 g/l uniquement lors d'une régression totale des symptômes cliniques en Décembre 1968. Par la suite, ce taux augmentera très progressivement mais régulièrement. Seul, le drainage biliaire chirurgical externe, réalisé en Avril 1972, fera chuter provisoirement ce taux de 14,6 g/l à 8,10 g/l.

d) Les acides biliaires sanguins n'ont été dosés qu'une fois avec un taux de 16 mg/l.

- Les signes d'insuffisance cellulaire -

Ils sont apparus progressivement et tardivement et sont restés très modérés.

L'albumine sérique reste à un taux constamment normal ou subnormal jusqu'en Mai 1973 où il diminue modérément à 47,5%.

Le taux de prothrombine s'est maintenu à 100% sans aucune variation tout au long de la maladie.

Le dosage de transaminases SGOT et SGPT donne un taux toujours supérieur à la normale:

- En Août 1968: SGOT..... 85 uw (N = 35 à 40)
 SGPT..... 151 uw (N = 1 à 45)

- En Août 1971: SGOT..... 220 u (N 45)
SGPT..... 380 u (N 45)

En somme, on trouve des taux peu élevés correspondant à ceux que l'on voit habituellement dans les cholostases prolongées.

- Le syndrome inflammatoire -

a) Les tests de floculations hépatiques sont précocement positifs mais restent modérés avec:

- HANGER..... au maximum ++++
- MAC LAGAN..... au maximum 6.620 ML
- Rouge colloïdal.... +

b) Electrophorèse des protéines -

- Les protéines totales sont toujours normales.

- Les γ -globulines sont très légèrement augmentées au début de la maladie, avec un taux de 21% en Juillet 1971 et 26,5% en Mai 1973.

- L'étude immunologique -

a) L'immunoélectrophorèse des protéines montre, de manière assez constante, une augmentation quantitative des IgG et surtout des IgM.

b) Dosage des immunoglobulines (selon la méthode de MANCINI) -

Il y a une augmentation parallèle à l'évolution de la maladie avec IgG à 1400 mg/100 ml (N = 600 à 1200) en Juillet 1971, puis à 2000 mg en Octobre 1971.

La variation du taux des IgM est significative, suggérant le diagnostic de C.B.P., avec un taux de 260 mg/100 ml, puis à 280 cinq mois plus tard, la valeur normale se situant entre 50 et 110 mg/100 ml.

c) Recherche d'anticorps antimitochondries -

Au premier bilan immunologique pratiqué, en Juin 1971, leur recherche est positive ($\geq 1/10$), mais, un mois plus tard, lors de la première hospitalisation, cet examen est négatif. Par la suite, la recherche de ces anticorps sera positive à plusieurs reprises, toujours $\geq 1/10$, mais, en Mai 1973, il se positivra au 3200e.

d) Recherche d'anticorps anti-muscle lisse -

Le résultat de ces explorations est positif $\geq 1/10$ en Juin 1971. Puis il se négativra en Mars 1972 pour redevenir positif au 200e en Mai 1973.

e) Recherche de l'antigène Au et de l'anticorps correspondant -

Par immunodiffusion et électro-immunodiffusion, elle est constamment négative.

f) Recherche d'anticorps anti-nucléaire -

Elle a toujours été négative chez notre malade.

La signification de ces divers anticorps est discutée:

- témoins des anomalies immunologiques
- cause de l'affection ou de sa permanence pour certains anticorps

Le fait que la recherche d'Ac antimitochondries est positive, dès la première exploration immunologique, est donc un argument considérable en faveur du diagnostic de C.B.P.

Ce tableau biologique de cholestase chronique, en corrélation avec l'évolution clinique et surtout les résultats immunologiques forment un éventail d'arguments en faveur du diagnostic de C.B.P.

	Août 68	Déc. 68	Nov. 69	Déc. 70	Mai 71	Juil. 71	Oct. 71	Mars 72	Oct. 72	Mars 73	Mai 73	Juin 73	Oct. 73
Bilirubine T	129	8	75	49	103	116	207	225	128	160	246	260	290
D	46	-	53	40	81,6	88	181	-	-	-	110	-	-
I (mg/100ml)	83	-	22	9	21,4	28	29	-	-	-	136	-	-
Prothrombine	105%	-	100%	100%	100%	100%	100%	100%	-	100%	100%	-	-
Phosph. alcalines	14 UKA	30 UKA (N=17)	10,8 U.B.	146 m.u.	186 m.u.	16,7 B.R.	415 m.u.	345 m.u.	1220 m.u.	750 m.u.	800	900	600
Transam. SGOT	85 u.w.	-	120	18	60	128 U	220 u.k.	143 u.	-	-	146 u.	-	-
SGPT	151 u.w.	-	69	14	78	>120 U	380 u.k.	220 U	-	-	80 u.	-	-
Cholestérol (g/l)	3,95	1,80	4,10	-	3,08	2,04 2,90 0,70	-	14,6	8,10	10,5	-	11	20
Lipides totaux (g/l)	-	-	-	-	8,10	-	-	29	-	-	-	-	-
Acides Biliair. (mg/l)	-	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
HANGER	⊖	-	++++	-	-	++	++	-	-	-	++++	-	-
MAC LAGAN	4 UML	-	++	-	-	5,25UML	4 UML	-	-	-	6;62	-	-
Rouge Colloïd.	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
V.S. (mm/s)	-	98	55	65	104	54%	-	-	-	-	-	-	-

EVOLUTION DES SIGNES BIOLOGIQUES

	Juin 71	Juil.71	Oct.71	Mars 72	Mai 73
Protéines totales		74,5 g/l	75	68,5	82
Albumine (%)		49,5	62,5	55	47,5
Globulines (%) α_1		3,5	1,5	4,5	3
α_2		9,5	4,5	7,5	8
β		16,5	13,5	15	15
γ		21	18	18	26,5
IgA (N = 160 à 400) mg/100 ml		170	110		
IgG (N = 600 à 1200) MG/100 ml		1400	2000		
IgM (N = 50 à 110)		260	280		
Transferrine (N = 220 à 340)		295	280		
Recherche Ag Au et Ac	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Recherche Anticorps anti-muscle lisse	+ $\geq 1/10$	+ $\geq 1/10$	+ $\geq 1/10$	-	+ au 200e
Recherche anticorps anti-mito- chondries	+ $\geq 1/10$	-	+ $\geq 1/10$	+ $\geq 1/10$	+ au 3200e
Recherche anticorps anti-nuclé- aire	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

EVOLUTION DES SIGNES BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

Données anatomiques et histologiques -

- Aspect macroscopique du foie -

Il a été précisé par une laparoscopie au début de la maladie. On constate alors: "foie d'aspect normal, vésicule normale; on conclut à une hépatite en voie de résolution".

Puis, 3 ans plus tard, une intervention chirurgicale pour cholécystostomie avec neuréctomie péri-artère hépatique permet de voir un foie brun-vert de stase, mais sans augmentation considérable de son volume. La vésicule, flasque, est non lithiasique.

La voie biliaire principale avait un aspect normal, non inflammatoire et un calibre fin de 3 mm sur la cholangiographie per-opératoire, sans aucun défaut et avec un bon passage duodénal.

En conclusion, ces deux explorations montrent un foie cholestatique et non cirrhotique et l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques.

- Les données des biopsies -

Nous disposons de deux examens: une ponction-biopsie à l'aiguille et une biopsie chirurgicale un an plus tard.

PBF du 22/7/71 - Institut Pasteur N° 71/302 - réalisée par
Mr CHANTEPERDRIX -

"Importante lésion de cholestase avec de multiples thrombi biliaires localisés au niveau des capillicules. Il existe une discrète fibrose portale qui s'étend, également, en fins prolongements au sein du parenchyme hépatique.

Certains hépatocytes sont, également, chargés en pigments biliaires. Pas de signes de cirrhose".

- Nous retrouvons donc les premiers signes anatomiques d'une C.B.P. au stade de début, avec sclérose péri-portale, diffusant au sein du parenchyme hépatique la surcharge biliaire intracanaliculaire et cellulaire.

Il manque, évidemment, dans notre cas à ce stade initial, l'élément inflammatoire classique avec îlots lymphocytaires ou granulomes à cellules éosinophiles, entourés de cellules épithélioïdes et d'éléments lymphoplasmocytaires.

Biopsie chirurgicale du 29/4/72 - réalisée par le Pr MAILLET -
Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Université Claude
Bernard - Professeur J. FEROLDI - Examen N° AQ 2099 -

"Prélèvement hépatique où s'observe une infiltration biliaire au niveau du centre des lobules avec des aspects dégénératifs nécrotiques.

L'infiltration biliaire occupe les capillicules biliaires formant, parfois, de volumineux amas qui dissocient et qui forment de petites cavités glanduliformes.

Le parenchyme lui-même est le siège d'une discrète réaction adénomateuse. Il semble exister une fibrose assez diffuse mais qui reste extrêmement grêle.

Il existe une réaction inflammatoire subaiguë, avec quelques polynucléaires au niveau des espaces portes.

L'analyse d'un ganglion lymphatique montre des lésions inflammatoires subaiguës avec congestion".

L'interprétation de cette biopsie chirurgicale est assez difficile. On peut, néanmoins, constater la progression des lésions par rapport à la P.B.F.: l'infiltration biliaire s'est accentuée, la fibrose a diffusé et il existe une réaction inflammatoire au niveau des espaces portes.

Le parenchyme hépatique présente des aspects dégénératifs nécrotiques qui sont un fait peu commun dans le tableau anatomique classique d'une C.B.P. En outre, la sclérose cicatricielle des canaux n'a pas été observée à ce stade.

Toutefois, l'évolution de la maladie sur le plan clinico-biologique, et surtout immunologique, confirmera le diagnostic de Cirrhose Biliaire Primitive.

D I S C U S S I O N

La cirrhose biliaire primitive est une maladie autonome dont la cause est encore inconnue, ou un syndrome dont l'étiologie peut être, soit une infection virale, soit une agression toxique.

Dans les deux éventualités, l'intervention de phénomènes auto-immunitaires doit être considérée comme probable. Seule la topographie des lésions, hépatocytaires ou ductulaires, expliquerait que le tableau anatomo-clinique et biologique soit celui d'une cirrhose post-hépatique commune ou d'une cirrhose biliaire primitive.

A - La C.B.P. est-elle une maladie autonome de cause inconnue?

Maladie d'étiologie inconnue mais dans la genèse de laquelle un processus auto-immun est, généralement, admis, la C.B.P. atteint, le plus souvent, aux alentours de la cinquantaine.

Un certain nombre d'arguments immunologiques et histologiques plaident en faveur du rôle de phénomènes d'auto-immunité: présence d'anticorps circulants, existence d'infiltrats lympho-plasmocytaires

portaux.

Il existe dans le sérum des malades des Ac anticytoplasmiques et, plus précisément, antimitochondriaux. Ils ne sont spécifiques, ni d'une espèce, ni d'un organe. On les caractérise par immuno-fluorescence en mettant en présence le sérum du sujet, des cellules et un sérum de lapin anti-IgM humaines rendu fluorescent.

Ces anticorps sont presque spécifiques de la C.B.P. On les trouve dans près de 90% des cas. Ils n'existent pas dans les autres affections hépatiques, notamment dans la cholostase d'origine extra-hépatique.

Dans l'hépatite chronique active, ou lupoïde, et dans les cirrhoses post-nécrotiques cryptogénétiques seulement, l'immuno-fluorescence peut être positive dans 10 à 25% des cas. Il se pose alors la question d'une parenté de ces maladies avec la C.B.P.

La réaction de fixation du complément est positive.

Le taux des Ac antimitochondries est différent avec chaque malade. Il varie de traces à 1/6000 pour le test d'immuno-fluorescence et de traces à 1/4000 pour la réaction de fixation du complément.

Il est sans rapport avec le stade évolutif et reste constant pour chaque malade, malgré les différents traitements (DONIACH 16-17), PERGOLA (44).

Les Ac anti-muscle lisse sont présents dans 50% des C.B.P. selon PERGOLA.

Il peut exister, également, des Ac anti-nucléaires dans 46% des C.P.B. selon DONIACH.

PARONETTO, SCHAFFNER et POPPER (43) admettent qu'un processus anti-immun, au niveau des cholangioles, peut aboutir à leur destruction progressive.

Cependant, les Ac anti-ductules ne sont pas spécifiques de la C.B.P. Ces derniers ne sont pas la cause de la destruction des ductules (PERGOLA (44)) et, en fait, ne sont pas le témoin de l'auto-immunisation (CACHIN) (7).

Selon cette théorie, à la suite d'une agression initiale, certains composants de la cellule hépatique peuvent devenir antigéniques et provoquer des réactions anti-immunes. Ces troubles de l'immunité sont responsables de la perpétuation des lésions (hypersensibilité retardée).

L'accumulation de lymphocytes et de plasmocytes, souvent groupés en granulomes, rappelle ce que l'on voit dans la réaction de rejet.

D'après SHERLOCK (53), ces granulomes sont, également, présents au niveau des ganglions au cours des C.B.P. L'anergie cutanée à la tuberculine ainsi que la positivité du test de transformation lymphoblastique des lymphocytes lorsqu'on utilise comme antigène le tissu hépatique du malade plaideraient dans le même sens.

D'après cette théorie, suivant que l'agression initiale aurait porté sur l'hépatocyte ou sur le ductule, l'évolution se ferait vers hépatite chronique active ou cirrhose biliaire primitive.

Récemment, FOX et COLL (22) ont invoqué des anomalies des lymphocytes eux-mêmes, mais aussi l'action d'un facteur inhibant présent dans le plasma.

B - La C.B.P. est-elle un syndrome relevant de causes diverses? -

La cirrhose biliaire primitive est considérée comme un syndrome relevant de causes diverses: hépatite d'origine virale, toxique médicamenteuse ou gravidique.

1° - Hépatite virale ou supposée telle évoluant vers une C.B.P. -

Le fait a été soutenu depuis longtemps (CHABROL) (13). Sur le plan clinique, il est difficile de le prouver. Les cas dans lesquels une évolution vers la cirrhose biliaire a pu être suivie à partir d'un ictère d'allure virale demeurent exceptionnels.

Sur le plan biologique, les premiers résultats de recherche de l'antigène Australia par immuno-diffusion étaient négatifs (FOX, WRIGHT, KAPLAN, GRADY)

Par contre, en 1970, KROHN (36) a trouvé une réaction positive dans 9 cas sur 12.

Puis, avec une technique plus sensible, l'électroimmunoosmophorèse, PRINCE (48) a noté 9 résultats positifs sur 10 cas étudiés.

Cependant, la technique radio-immunologique n'a guère confirmé cette hypothèse. Ainsi MADDREY et coll. (41), sur 97 cas de C.B.P. étudiés, n'ont trouvé que 5 cas positifs, dont 3 avaient été soumis à une laparotomie et à une transfusion dans les mois précédents.

CACHIN (7) admet que la C.B.P. n'a pas de rapport avec le virus B. Quant à ses relations avec le virus A, elles demeurent hypothétiques.

Rappelons ici quelques observations cliniques de la littérature.

CAROLI et LEVY (1962) (11) signalent 4 cas de C.B.P. ou, seule, la notion d'épidémie permet le diagnostic de C.B.P. secondaire à une hépatite virale.

Sur 23 cas de cirrhose biliaire étudiés par JONES et TISDALL(32), on en note 10 ayant une origine virale probable, mais la preuve histologique de la filiation n'est pas fournie.

WATSON et HOFFBAUER (61), dans un travail princeps concernant les formes cirrhogènes des hépatites cholostatiques présumées virales, notent 3 cas de C.B.P. sur 8 observations.

Cette hypothèse est très contestée par SHALDON et SHERLOCK (52), ainsi que FOULK et BAGGENTOSS (21) qui, sur 49 cas, n'en trouvaient aucun qui puisse être rapporté à une étiologie virale avec vraisemblance.

Enfin, CACHIN et COLL (5), en 1966, publient le cas d'une malade ayant une hépatite cholastatique d'origine virale probable, remarquable par son évolution cirrhogène irréversible, d'un seul tenant ayant abouti à la mort en 4 ans après l'apparition de l'ictère.

Son intérêt réside dans le fait qu'elle fut suivie du point de vue histologique: quatre prélèvements biopsiques ont permis de suivre la progression des lésions avec sclérose centrolobulaire de type post-nécrotique et sclérose péri-cholangiolitique.

Le fait marquant dans notre observation est l'épisode d'allure grippale de Novembre 1967, avec accès fébrile à 40°, arthralgies, urines foncées et prurit isolé sans ictère clinique.

Ces symptômes ont régressé spontanément en 15 jours mais une asthénie trainante persista. Aucun examen biologique ni histologique ne fut pratiqué à cette époque et la notion de contagé connu est éliminée par l'interrogatoire.

La recherche de l'antigène Au et son anticorps, effectuée pour la première fois en Juillet 1971, est négative et le restera au cours des examens successifs.

On peut donc, dans ce contexte, éliminer une hépatite virale cholestatique ayant évolué vers une C.B.P.

2° - C.B.P. d'origine toxique -

Le diagnostic de cholestase d'origine toxique repose sur l'interrogatoire à la recherche de l'absorption d'un toxique.

Il faut savoir que, si certaines drogues sont hépatotoxiques, leur hépato-toxicité peut être constante ou occasionnelle et dépend alors, dans ce cas, du terrain sur lequel il s'exerce.

La littérature fournit de nombreux exemples d'ictères médicamenteux, dont certains capables de réaliser une cholestase ont revêtu l'aspect d'une cirrhose biliaire.

Toxiques non hormonaux -

Novarsénobenzol : C.B.P. décrite par LOEPPER et VARAY.

Arsénobenzol : Cas de C.B.P. xanthomateuse décrits par STOCKER et COLL, SPRING (56) et ROESTER (50).

Chlorpromazine (LARGACTIL): Les ictères sont, le plus souvent, prolongés, de type cholostatique, mais bénins. KELSEY (34) et Coll. (1955) citent 20 cas cliniquement guéris dont deux avec des lésions histologiques de cirrhose.

En 1957, MYERS et Coll. (42) publient un cas de C.B.P. avec hypertension portale apparue 5 ans après le début de l'ictère.

READ, HARRISON, et SHERLOCK (49) (1961) rapportent 4 cas d'ictère prolongé avec hypercholestérolémie, dont deux ont une xanthomatose associée. Le tableau simule une C.B.P. mais l'évolution est favorable.

WALKER et COMBES (60) observent, en 1966, deux cas de C.B.P. après ingestion de chlorpromazine. L'ictère se prolonge pendant 46 mois chez l'un des malades, et 76 mois dans l'autre cas, avec évolution fatale. L'existence d'un obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques a été éliminée. Une ponction-biopsie révèle une fibrose à prédominance portale avec extension intra-lobulaire et cholostase centro-lobulaire. Le tableau clinique fut compliqué, dans l'un des cas, par une rupture de varices oesophagiennes et l'autopsie confirma le diagnostic de C.B.P.

Cincophen (ATOPHAN) -

BATCHELOR (3) a décrit un cas de C.B.P. chez une femme de 52 ans ayant pris de l'ATOPHAN 18 ans auparavant.

Sulfamides des antidiabétiques: Ils sont capables de déterminer des ictères.

FAUVERT (20) en cite un cas dû au carbutamide (GLUCIDORAL), et GREGORY et Coll. (26) publient le cas d'une femme de 48 ans ayant pris du tolbutamide, pendant 12 mois consécutifs, et qui a présenté un ictère

cholostatique chronique évoluant vers une C.B.P., puis la mort en un an.

Les hormones -

Il est dorénavant établi que les stéroïdes, porteurs d'un radical alkyle en C.17, sont susceptibles, à doses suffisantes, d'induire un dysfonctionnement hépatique.

La régression des troubles est habituelle après l'arrêt du traitement.

Les lésions de cholostase médicamenteuse et celles des premiers stades de la C.B.P. sont identiques, notamment les lésions inflammatoires des canaux biliaires intra-hépatiques.

GLOBER et WIKKERSON (25) publient, en 1968, l'observation d'une femme de 56 ans qui, après absorption d'une préparation vitaminique contenant de la méthyl testostérone (167 mg/jour durant 5 ans), présente un ictère prolongé avec des signes de cholostase.

5 ans après, à l'autopsie, le diagnostic est confirmé.

Les ictères cholostatiques, provoqués par les oestroprogestatifs, présentent des caractères cliniques anatomiques et biologiques que nous avons, antérieurement, rappelés, et qui permettent de les rapprocher des cholostases gravidiques.

Ce qui est remarquable dans notre cas, c'est l'apparition d'un tableau de C.B.P. après ingestion d'OVARIOSTAT durant 2 ans chez une femme ayant déjà présenté des signes cliniques de cholostase gravidique lors de deux grossesses. L'ictère, après une rétrocession

de tous les signes de cholestase, récidiva quelques mois plus tard, et évolua sur un mode chronique, malgré l'arrêt de cette médication. Dans ce contexte, on ne peut assurément pas exclure une pathologie hormonale.

3° - C.B.P. secondaire à une cholestase gravidique -

Les données citées dans notre travail personnel suggèrent bien qu'il s'agit de cholestase gravidique récidivante.

L'apparition secondaire d'une cirrhose biliaire primitive est un fait exceptionnel dans la littérature. Nous en avons trouvé cinq observations.

- TYLECOTE (58) (1914), cité par HAMMERLI (27), publie le cas d'une femme ayant eu 8 grossesses entre 18 et 32 ans.

A chaque grossesse, elle présentait un ictère, insidieusement installé dès le 3° mois de la gestation.

Tous ses accouchements eurent lieu prématurément entre le 7e et le 8e mois, mais l'ictère ne disparaissait que 3 mois plus tard.

Après sa dernière grossesse, l'ictère devint permanent, avec hépatomégalie et xanthomes diffus.

- WEWALKA (62) (1962)
- WILDHIRTH (63) (1964)
- E. IKONEN (31) (1964)

signalent une évolution chronique analogue.

- G. ALBOT (2) et Coll., enfin, en 1972, rapportent l'observation d'une femme qui, de 20 à 30 ans (1954 à 1964), eut 5 grossesses, dont les quatre premières avec prurit.

A la cinquième grossesse, à l'âge de 29 ans, le prurit s'installe définitivement et, au troisième mois, apparaît l'ictère.

Dès 1963, la malade présente une cholostase intra-hépatique chronique ou péri-cholangiolite avec cholangiolite: avec hépatomégalie, prurit intolérable évoluant sur de longs mois avec des périodes d'aggravation et d'atténuation.

L'étude biologique montre un syndrome cholostatique marqué avec pente P_2 horizontale à la B.S.P.

En radio-manométrie, les voies biliaires sont normales. La recherche de l'antigène Au demeure négative, mais celle des anticorps antimitochondries est positive à plusieurs reprises.

La biopsie chirurgicale de 1967, avec étude histologique sur coupes sériées, vient confirmer le diagnostic en montrant la raréfaction des canaux biliaires portaux avec composante granulomateuse épithélioïde

L'interprétation pathologique de la succession de ces deux tableaux morbides est assez difficile, étant donné le peu de cas décrits jusqu'à présent.

HAMMERLI (27) pense, en fait, qu'il s'agit de C.B.P. révélées à l'occasion des grossesses. Selon cet auteur, la malade de TYLECOTE (58) devait être plus ou moins ictérique en permanence.

D'après G. ALBOT (2), il est normal, en effet, qu'une cholostase chronique sans signes cliniques puisse être révélée et aggravée par la grossesse. Mais le jeune âge des malades auxquels survinrent les premiers incidents (malades de TYLECOTE: 18 ans, de G. ALBOT: 20 ans, notre cas: 24 ans) paraît mal cadrer avec cette hypothèse, d'autant que l'absence de documents anatomiques contemporains des premières phases de la maladie ne permet pas d'évoquer avec certitude une continuité évolutive de la cholostase gravidique à la cholangiolite.

Selon ALBOT, le jeune âge des malades fait plutôt suggérer l'hypothèse d'une forme attardée d'agénésie des voies biliaires de MAC MAHON et TANNHAUSER.

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons ici l'observation d'une malade qui présentait, successivement, trois épisodes de cholastase, deux au cours de grossesses et un après absorption d'un contraceptif, évoluant comme une cirrhose biliaire primitive xanthomateuse.

Cette évolution particulière, qui s'oppose à la guérison habituelle des cholostases gravidiques et par oestroprogestatifs, fait évoquer deux hypothèses.

Il peut s'agir d'une cirrhose biliaire primitive révélée par les grossesses et les oestroprogestatifs, ou d'une cirrose biliaire provoquée par l'action hormonale de la grossesse et les oestroprogestatifs qui apparaissent ainsi capables, dans certains cas exceptionnels, de provoquer une cholastase chronique, irréversible et cirrhogène.

Les incertitudes concernant l'étiologie de la cirrhose biliaire primitive ne permettent pas de retenir formellement l'une ou l'autre de ces deux hypothèses.

La première paraît, cependant, plus satisfaisante.

Vu, Le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest

Le Directeur de l'U.E.R.
de MARIANE LYON SUD-OUEST

P. J. M. ROBERT



Le Président de la Thèse
(Nom et Signature)

A. VACHON. *[Signature]*

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le 11 JUIN 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

[Signature]
G. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALDLERCREUTZ H. et IKONEN E.

Oral contraceptives and liver damage

Brit. Méd. J., Oct. 1964, 2, 1133

- 2 - ALBOT G., ZEROLO J., CAMILLERI J.P.,
KAPANDJI I.A., LAFON J.

Ictère récidivant de la grossesse et cholangiolite chronique isolée ou maladie de
HANOT et MAC-MAHON

Sem. Hop. Paris 1972, 48, N° 52, 3425-3441

- 3 - BACHELOR W.H. et BEUVANS M.

Cholangitic cirrhosis with intrahépatoc
biliary obstruction and xanthomasis

Am. j. Méd. 1950, 9, 133

- 4 - BOAKE W.C., SCHADE S.G., MORRISEY J.F.,
SCHAFFNER F.

Inreahépatie cholestatic jaundice of pregnancy
followed by ENOVID induced cholestatic jaundice

Ann. Int. Méd. 1965, 63, 602

- 5 - CACHIN M., PERGOLA F., OPOLON P., PASSERIEUX J.P.

Hépatie cholostatique cirrhogène

Presse Méd., Juin 1966, N° 31, 1643

- 6 - CACHIN M., LAUNOIS J.P.,

La cirrhose biliaire primitive

Le Monde Méd., Juillet-Oct. 72, 1064

- 7 - CACHIN M., LAUNOIS J.P.

Données récentes sur le diagnostic
et le traitement de la cirrhose biliaire
primitive

Progrès Méd. 1973, 101, 207-213

- 8 - CARD I.R., SNEDON I.B., TALBOT Ch.,

Oral contraceptives and jaundice

Brit. Méd. J. 1966, 1, 739

9 - CARLSTROM A., HOGLUND S., REIZENSTEIN P.

Oral contraceptives and liver damage

Brit. Méd. J. 1965, 1, 993

10 - CAROLI J., PUYO G., Melle RAMPON

Remarques sur les hépatites ictérogènes
de la grossesse

Sem. Hôp. Paris 1954, N° 27, 1693 - 1700

11 - CAROLI J., LEVY V.G.

Les cirrhoses biliaires primitives de l'adulte

Rev. Méd. 1965, 1065

12 - CAROLI J., CHEVREL B.,

Les ictères des contraceptifs oraux

Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1968, 43, 183

13 - CHABROL E.,

Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles
des liens avec les hépatites à virus?

Rev. Prat. 1954, 4, 1089 - 1094

14 - CHEVREL B.

Les ictères de la grossesse

Méd. Chir. Dig. 1973, 2, 337 - 344

15 - COULBOIS J., DUPUY P., BERGUE A.

Cirrhose biliaire primitive de l'adulte

Concours Méd. 1973, 95 - 3

16 - DONIACH D., WALKER C.J., ROITT I.M. et BERG P.A.

Autoallergic hepatitis

New-Engl. J. Méd. 1970, 282 , 86 - 88

17 - DONIACH D.,

Signification des anticorps antimitochondries

Triangle 1972, 12, N° 3, 227

18 - ELLIOT A.J., HENDRY J.

Cholestatic jaundice complicating pregnancy:

Réurrence after Noréthynodrel with
Ethynyloestradiol (ENOVID)

Canada.Méd.Ass. J. 1965, 92, 344

19 - ESPIARD D.

Cholostase intrahépatique gravidique récidivante

Thèse Lyon Président de thèse: Pr VACHON

20 - FAUVERT R., BENHAMOU J.P., OUDEA P.,
BERTHELOT P., VIALLET A.

Hépatite cholestasique due à la Carbutamide

Presse Méd. 1963, 71, 1287

21 - FOULK W.T., BAGGENTOSS A.H. and BUTT H.R.

Primary biliary cirrhosis réévaluation by clinical
and histologic study of 49 cases

Gastroentér. 47, 354

22 - FOX R.A., DUDLEY F.J., MILLIGAN J., SHERLOCK S.

Lymphocyte transformation in response to phytohemagglutinin
in P.C.B.

GUT. 1973, 14, 89-93

23 - FROELICH A.L., et STANDAERT L.O.

L'ictère mixte après administration simultanée
d'oestrogène et de progestagène

Acta Gastroenter. Belge 1966, 29, 1074 - 1085

24 - GAGNAIRE J.C.

L'ictère cholestatique récidivant de la grossesse
1975, Cahiers Méd. t. 1, N° 3

25 - GLOBER G.A. et WILKERSON J.A.

Cirrhose biliaire après administration de
méthyltestostérone

Méd. Prat. 1968, J.A.M.A.

26 - GREGORY D.H., ZAKI G.F., SARCOST G.A., CAREY S.B.

Chronic cholestasis prolonged tolbutamide
administration associated with destructive
cholangitis and cholangiolitis

Arch. Path 1967, 84, 194 - 201

27 - HAEMMERLI U.P.,

Jaundice during pregnancy; with spécial emphasis
on recurrent jaundice during pregnancy and its
différential diagnosis

Acta Méd. Scand. 179, suppl. 404, 111, 1966

28 - HANOT V.

Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique
avec ictère chronique

Thèse Paris, 1875

29 - HECHT Y., GODEAU P., CAROLI J., CHEVREL

Choslatase récurrente chez deux soeurs

Presse Méd. 1968, N° 44, 2093

30 - HOLZBACH R.T., et SANDERS Jh

Recurrent intrahépatie cholestasis of pregnancy

J.A.M.A. 1965, 193, N° 6, 542

31 - IKONEN E.,

Jaundice in late pregnancy

Acta Obstetr. Gyn. Scand. 1964, 43, suppl. 5, 1-130

32 - JONES W.A. et TISSDALL

Posthépatitis cirrhosis clinically simulating
extrahépatie biliary obstruction (so called P.B.C.)

New-Engl. Méd 1963, 268, 629

33 - KATZ R., VELASCO M., REYES H.

Jaundice during treatment with oral contraceptives

Gastroenter. 1966, 50, 853

34 - KELSEY J.R., MOYER J., BROWN H.C., BENNETT H.D.

Chlorpromazine jaundice

Gastroenter. 1955, 29, 865

- 35 - KREEK M.J., SLEISENGER M.H., JEFFRIES G.H.

Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy
with demonstrative oestrogen sensubility

J.A.M.A. 1967, 43, 795

- 36 - KROHN K., FINLAYSON N.D.C., JOKELAINEN P.T., PRINCE A.M.

Electron microscopical and immunological observations
on serum hépatitis (S.H.) antigen in Primary
Biliary Cirrhosis

Lancet, 1970, 2, 379-383

- 37 - LARSSON-COHN U.

Oral contraceptive and liver function tests

Britt.Méd.J. 1965, 1, 1414

- 38 - LARSSON-COHN U., STENRAM U.

Jaundice during treatment with oral contraceptives

J.A.M.A. 1965, 193, 422

- 39 - LARSSON-COHN U., STENRAM U.

Liver ultrastructure and function in ictéric and
non-icteric women using oral contraceptive agents

Acta Med. Scand. 1967, 181, 3, 257

- 40 - LEVRAT M., PASQUIER J., DESCOS L., PHELIP E.

Ictère gravidique récidivant; à propos de deux cas

Lyon Médical 1968, 443-456

- 41 - MADDREY W.C., SAITOS, SHULMAN N.R., KLATSKIN G.

Coincidental Australia antigenemia in
Primary Biliary Cirrhosis

Ann. Int. Méd. 1972, 76, 705-709

- 42 - MYERS J.D. and Coll.

Xanthomatous biliary cirrhosis following chlorpromazine,
with observation indicating overproduction of
cholesterol, hyperprothrombinemia and the développement
of portal hypertension

Trans. Ass. Amer. Physicians 70, 243-260

- 43 - PARONETTO F., SCHAFFNER F., POPPER H.

Antibodies to cytoplasmic antigens in Primary
Biliary Cirrhosis and chronic hépatitis

J. Lab. Clin Méd. 1967, 69, 979-988

- 44 - PERGOLA F.

La cirrhose biliaire primitive

Immex. Janv. 71, 49-56

- 45 - POPPER H., RUBINE E., SCHAFFNER F.

The problem of primary biliary cirrhosis

Amer. J. Med. 1962, 33, 807

- 46 - POPPER H., and SCHAFFNER F.

Biliary cirrhosis in liver structure and function

N.Y. 1957

- 47 - PRICE J.H.

Jaundice and the pill

Brit. Med. J. 1966, 1140

- 48 - PRINCE A.M.,

Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease

Gastroenter. 1971, 60, 913-921

- 49 - READ A.E., HARRISON C.V., SHERLOCK S.

Chronic chlorpromazine jaundice with particular
reference to its relationship with primary
biliary cirrhosis

Amer. J. Med. 1961, 31, 249

50 - ROESTER L.

Über den Zusammenhang von Leberkrankung und
xanthomatose

Deutsch Zeitsch. f. Verdauungs u. Stoffer Krankh
1950, 10, 193

51 - SCHAFFNER E.

The effect of oral contraceptives on the liver

J.A.M.A. Nov. 66, N° 9, 189

52 - SHALDON S., SHERLOCK S.

Virus hepatitis with feature of prolonged
bile retention

Brit. Med. 1957, 734

53 - SHERLOCK S.

The immunology of liver disease

Amer. J. Med. 1970, 49, 693-706

54 - SHERLOCK S., FOX R.A., SCHEUER P.J., DONIACH D.

Presymptomatic primary biliary cirrhosis

Gastroent. 1969, 56, 1222

55 - SHERLOCK S.

Primary biliary cirrhosis

Gastroenter., 1959, 37, 574

56 - SPRING H.

Beitrag zur xanthomatosen biliären cirrhosen

Med. Monatschr. 1950, 4, 454

57 - THULIN K.E., NERMARCK J.

Seven cases of jaundice in women taking oral
contraceptives anovlar

Brit. Med. J. 1966, 1, 584

58 - TYLECOTE F.E.

Jaundice of pregnancy associated with jaundice
in the offspring

Med. Chronicle 1914, 58, 465-468

59 - VACHON A., TETE R., NOTTER A., GAUTHIER J., PHELIP E.

De l'ictère de la grossesse à l'ictère de la
pilule

Arch. Franç. Mal. App. Dig.

Juillet-Août 1969, 58, N° 7-8, 495

60 - WALKER C.O., COMBES B.

Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine

Gastro-entero., Vol. 51, N° 5, 631-640 G

61 - WATSON C.L., HOFFBAUER

Problem of the prolonged hepatitis with
particular reference to the cholangiolite type

Ann. Int. Med. 8, 1950

62 - WEWALKA

Cité dans les travaux de G. ALBOT et coll.
Ictère récidivant de la grossesse et cholan-
giolite chronique isolée ou maladie de HANOT
et MAC - MAHON

63 - WILDHIRTH E.

Intrahepatische cholestase drogenikterus
und seine Behandlung

Therapiewoche, 1964, 19, 969, 974

E R R A T U M

SOMMAIRE : lire cholostase au lieu de cholastase
aspect clinique au lieu de aspect chimique

SOMMAIRE (suite) : lire tableau clinique au lieu de tableau chimique
données cliniques au lieu de données chimiques

page 1 : lire syndrome anatomo-clinique au lieu de ... syndrome
anatomo-chimique

lire ... d'une cholostase parfois pure au lieu
d'une cholastase parfois pure

page 2 : lire cholostase au lieu de cholastase

page 3 : lire cholostase au lieu de cholastase

page 4 : lire cholostase au lieu de cholastase

page 5 : lire cholostase au lieu de cholastase

page 6 avant dernière ligne : lire 4 U Mac Lagan au lieu de 40 Mac Lagan

page 9 : lire cholostase au lieu de cholastase

page 10: lire cholostase au lieu de cholastase

page 12: lire anti-mitochondries au lieu de anti-mitochondrird

page 15: lire Bilirubine totale ... 246 mg/l au lieu de Bilirubine totale .146mg/l

page 24: lire Rappel des caractères anatomo-cliniques au lieu de
Rappel des caractères anatomo-chimiques

page 25: lire bilirubinémie au lieu de libirubinémie

page 26: lire cytolyse au lieu de cytolise

page 28: lire le tableau clinico-biologique au lieu de chimico-biologique

page 34: lire diagnostic de C.B.P. au lieu de disgnotic de C.B.P.

tableau après page 34 : Cholestérol en juillet 71 : E 2,04
T 2,90
E/T 0,70

page 41: lire cholostatique au lieu de cholastatique
lire péri-cholangiolitique au lieu de péri-cholangiolitique

page 43: lire Sulfamides antidiabétiques au lieu de Sulfamides des antidiabétiques

page 44: lire WILKERSON au lieu de WIKKERSON

page 48: lire cholostase au lieu de cholastase
lire cirrhose au lieu de chirrose

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85